



TITLE:

上部尿路結石症患者を対象とした ウロカルン小型化錠の臨床的同等 性試験

AUTHOR(S):

東, 義人; 山田, 仁; 小堀, 豪; 平井, 慎二; 川村, 壽一;
岡田, 裕作

CITATION:

東, 義人 ...[et al]. 上部尿路結石症患者を対象としたウロカルン小型化錠
の臨床的同等性試験. 泌尿器科紀要 2005, 51(3): 215-223

ISSUE DATE:

2005-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113564>

RIGHT:

上部尿路結石症患者を対象としたウロカルン® 小型化錠の臨床的同等性試験

東 義人¹, 山田 仁¹, 小堀 豪¹
平井 慎二^{1*}, 川村 壽一¹, 岡田 裕作²

¹医療法人医仁会武田総合病院泌尿器科, ²滋賀医科大学泌尿器科学講座

CLINICAL EQUIVALENCE TRIAL OF UROCALUN® MINIATURIZED TABLET IN PATIENTS WITH UPPER URINARY TRACT STONE DISEASE

Yoshihito HIGASHI¹, Hitoshi YAMADA¹, GOU KOBORI¹,
Shinji HIRAI¹, Juichi KAWAMURA¹ and Yuusaku OKADA²

¹The Department of Urology, Takeda General Hospital
The Department of Urology, Shiga University of Medical Science

We performed a clinical trial on patients with upper urinary tract stone disease (renal stone disease) to prove the clinical equivalence as the target for removal of renal stones between the new formulation (miniaturized tablet) and the conventional formulation (capsule) of UROCALUN®. The clinically effective rate of both formulations was the same at 70% (28 of 40 cases), and it was suggested that these two formulations possess the same clinical efficacy.

Adverse drug reactions were observed in 10.0% (4 of 40 cases) with the tablet and 5.0% (2 of 40 cases) with the capsule. There were no significant differences between the two formulations in the incidence of adverse drug reactions, and there were no clinically significant safety problems. In the questionnaire survey for patients about medication compliance, we found that the patients felt the miniaturized tablets were much easier to swallow than the conventional formulation. In conclusion, it is suggested that the miniaturized tablet contributes to improve the medication compliance for patients and thus it is expected to improve the clinical efficacy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 215-223, 2005)

Key words : UROCALUN®, ESWL, Upper urinary tract stones, Equivalence test, Miniaturization of drug

緒 言

ウロカルン® (日本新薬株式会社) は, ウラジログシの小枝付葉から抽出したエキスを製剤化した尿路結石治療剤である。ウラジログシエキスは, 我が国において古くから民間薬として尿路結石症の治療に使用されており, 薬理学的には結石形成抑制作用^{1,2)}, 利尿作用^{3,4)}, 消炎作用⁵⁾が知られている。また, 臨床的には, 上部尿路結石に対する排出促進効果が確認されている⁶⁾

本邦における尿路結石治療剤は種類が少なく, 医療上, ウロカルン®が重要な役割を担ってきた。しかし, 現在, 臨床使用されているウロカルン®は0号サイズの硬カプセル剤であり, 0号サイズは比較的大きいため服用しづらいと感じる患者もいると言われてい

る。また用法 用量も1回2カプセル, 1日3回計6カプセルであり, 投与期間も一般に長期に亘ることから, 服用しづらい患者にとって負担は大きいものと考えられる。このような患者の服薬コンプライアンスを改善させるという観点から, より服用しやすい剤型の開発が要望されてきた。このような状況下, 日本新薬株式会社はウロカルン®を従来の製剤から小型化する検討を重ね, カプレット (長円形の錠剤) として製剤化することによって小型化に成功した (Fig. 1)。

今回, 新製剤である小型化錠と, 従来製剤のウロカルン®との臨床効果を指標とした同等性試験を実施したので, その結果について報告する。

対 象 と 方 法

1 対 象

体外衝撃波結石破碎術 (ESWL) による破碎後, 腹部超音波断層法により腎結石の残存が確認された腎結

* 現 : 厚生会武田病院泌尿器科

	小型化錠 (新製剤)	ウロカルン® (従来製剤)
性状		
	上面	側面
大きさ	15×8 mm	21.8×7.6 mm
重量	570 mg	600 mg
剤型	長円形の錠剤 (フィルムコーティング錠)	0号硬カプセル剤
色状	淡黄色	淡緑色および緑色

Fig. 1. Characteristics of the trial drug (new drug) and UROCALUN (conventional drug).

石症患者のうち、選択基準に合致し、除外基準に抵触していないことが確認された患者を対象とした。選択基準と除外基準を Table 1 に示した。

2. 患者の同意、試験期間

治験担当医師は、治験の実施にあたり、対象となる患者本人に対し、説明文書を用いて、治験の目的、方法などについて十分に説明を行い、本人の自由意思で治験の参加について文書により同意を得た。なお、本治験は2003年4月から2003年11月にかけて、医仁会武田総合病院治験審査委員会の承認を得た上で実施し、治験実施にあたっては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守した。

3. 治験薬

ウラジログシエキスを 225 mg 含有する小型化錠およびカプセルを用いた。なお、治験薬は日本新薬株式会社から提供を受けた。

4. 割付方法

両薬剤群の投与順は、割付責任者により封筒法で無作為に割り付けられた。治験担当医師は、患者が治験対象として適切であることが確認され、治験薬を投与することが決定した時点で、割付番号の小さい順に封

筒を開封し、薬剤群の記載されたカードに従って、投与薬剤を決定した。

5. 投与量、投与方法および投与期間

両薬剤群ともに1日3回、朝・昼・夕食後に1回2錠もしくは2カプセルを適量の水とともに経口にて服用した。

治験薬投与期間は最大12週間とし、それまでの来院時において完全排石が確認された場合は、その時点で終了とした。なお、治験薬投与開始前に5日間以上の期間を観察期間として設定した。

6. 併用薬および併用療法

観察期間および治験薬投与期間には、排石促進剤、結石溶解剤、鎮痙剤、利尿剤、尿路結石形成に関与する薬剤および他の治験薬の併用を禁止し、腎結石治療を目的とする侵襲的療法（経皮的腎切石術、開放手術など）の新規併用も禁止した。

7. 調査・観察項目

治験スケジュールを Fig. 2 に示した。

1) 患者背景

治験開始前に、生年月日、性別、結石の評価（左腎・右腎の別、数、大きさ、成分）、ESWL 治療の内容（最終の ESWL 施行日、使用機種、治療回数、残石部位）、病歴（初発・再発）などについて調査した。

なお、結石の部位については ESWL 検討委員会の評価基準⁷⁾によって分類した。

2) 有効性に関する調査項目

(1) 腹部超音波断層法による腎の結石影の撮影

(2) KUB（腎尿管膀胱部単純X線撮影）による上部尿路の結石影の撮影

3) 安全性に関する調査項目

(1) 有害事象

有害事象が発現した場合には、発現日、症状、程度、重篤・非重篤の別、治験薬の投与、対症療法の有無および内容、転帰を調査した。追跡調査は、原則と

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

1) 選択基準

- (1) 前治療として同意取得日から遡って3カ月以内に ESWL が施行された患者
- (2) 観察期間終了時において、腹部超音波断層法により、最大の残石の長径が 4 mm 以下であることが確認された腎結石症患者
- (3) 年齢：20歳以上の患者
- (4) 性別：性別は問わない
- (5) 受診区分：外来（治験薬投与期間）

2) 除外基準

- (1) 熱発を伴う尿路感染症を有する患者
- (2) 重篤な肝障害、腎障害、心機能障害、血液疾患などのある患者
- (3) PNLや開放手術による腎結石治療が予定されている患者
- (4) 高度の器質性尿管狭窄のある患者
- (5) 妊婦もしくは治験期間中に妊娠を希望する婦人
- (6) 他の治験薬を投与中の患者および同意取得日前の6カ月以内に他の治験薬を使用した患者
- (7) その他、治験担当医師により不適当と判断された患者

項目	治験期間	観察期間	治験薬投与期間		
	- 5 日以前	0	4 週 ^{*1}	8 週 ^{*1}	12 週 [*] (または終了、中止時)
診察日	○	○	○	○	○
同意取得	○				
背景情報の調査					
ESWL の実施					
治験薬の投与					
腹部超音波断層法	○ ^{*2}	○	○	○	○
KUB ^{*1}	○ ^{*2}				○
臨床検査 ^{*1}		○	(○) ^{*3}	(○) ^{*3}	○
自覚症状・他覚所見					

*1: 治験薬投与12週後までの来院時において完全排石が確認された場合は、その時点で治験終了とし、KUB および臨床検査を実施する。*2: 同意取得以前の日常診療データを用いる。*3: 治験薬投与終了 中止時までの来院時において被験者の安全性確保のため、必要に応じて、所定の項目について臨床検査を実施する。

Fig. 2. Overall study design and plan

して治験薬投与開始前の状態（少なくとも軽快）に回復するまで行った。また、治験薬との因果関係を、1：明らかに関連あり、2：おそらく関連あり、3：関連があるかもしれない、4：関連ないらしい、5：関連なしの5段階で評価した。なお、1～3と評価した有害事象を副作用とした。

(2) 臨床検査

治験薬投与開始前および治験薬投与終了または中止時に以下の臨床検査を実施した。また、必要に応じて、随時、所定の項目について臨床検査を実施し、異常変動の有無を検討した。

血液学検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，血小板数，白血球分画

血液生化学検査：総ビリルビン、AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, LDH, 総コレステロール, BUN, クレアチニン、尿酸, CRP, Na, K, Cl

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノゲン，潜血，沈渣

8. 評価項目

Table 2 に示す排石効果判定基準に従って結石の評価を行った。

1) 主要評価項目

治験薬投与終了または中止時に、腹部超音波断層法と KUB の双方を合わせて総合的な排石効果の評価を行った。なお、判定の妥当性については、治験責任

医師が全症例について検討を行い、治験依頼者側の医学専門家が確認した。

2) 副次評価項目

(1) 腹部超音波断層法による排石効果

(2) KUB による排石効果

9. 中止 脱落

治験期間中、有害事象の発現により投与継続が困難と判断した場合や治験計画の遵守が不可能になった場合は、治験薬の投与を中止し、その時点までの観察、検査を実施して各種判定を行った。なお、有害事象の発現によって中止した場合は、治験薬投与開始時の状態に回復（少なくとも軽快）するまで、追跡調査を実施した。

10. 服薬に関するアンケート

治験終了時に薬剤の服用のしやすさに関して、治験担当医師が患者からの聞き取りによってアンケート調査を実施した。調査項目は、『この薬を大きいと感じましたか?』『この薬は飲みにくかったですか?』の2項目であり、いずれも「はい」「いいえ」で回答する形式とした。

11. 症例の取扱い

中止 脱落による不完全症例，処置違反・処置不遵守例などについては，治験依頼者側の医学専門家の助言を得て，その取扱いを決定した。

Table 2. Criteria for the classification

評 価	判定基準
完全排石 (残石なし)	投与前に比較して、結石が腎盂より完全に排出された場合。もしくは、当該の測定によって、残石が認められない場合。
減 少	投与前に比較して、結石の排出が認められるものの腎盂より完全には排出されていない場合。
不 変	投与前に比較して、腎盂において臨床的に改善が認められない場合。
悪 化	投与前に比較して、腎盂において結石が悪化している場合。
判定不能	何らかの理由で判定不能の場合。

12. 解析方法

1) 有効性評価

対象外疾患の症例、有効性に関して解析すべきデータが存在しない症例、治験薬が未投与であることが明らかな症例および重大な GCP 違反例を除いた集団 (full analysis set: FAS) を解析対象とした。

なお、有効率および完全排石率を以下のように設定した。

有効率 (%) : 解析対象症例中の「完全排石」および「減少」例の割合

完全排石率 (%) : 解析対象症例中の「完全排石」例の割合

2) 安全性評価

初回来院以降一度も来院せず安全性に関して解析すべきデータが存在しない症例、治験薬が未投与であることが明らかな症例および重大な GCP 違反例を除いた集団とした。

3) 検定方法および有意水準

背景因子の偏りについてはデータの種類に応じて χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法, Wilcoxon 順位和検定, 対応のない t 検定を行った。副作用発現率は Fisher の直接確率計算法, 服薬に関するアンケートについては χ^2 検定を行った。なお、有意水準は片側 2.5% (両側 5%) としたが、背景因子の偏りについては両側 15% とした。また、区間推定の信頼係数は両側 95% とした。

結 果

1 症例の内訳

症例の内訳を Fig. 3 に示した。本治験の対象となった症例は、小型化錠群 40 症例、カプセル群 40 症例の計 80 症例であり、解析除外例はなく、全症例が有効性および安全性の解析対象例となった。中止例は、小型化錠群 1 例、カプセル群 3 例の計 4 例であり、その内訳は、副作用の発現によって中止した症例が小型化錠群 1 例、カプセル群 2 例、治験計画の遵守が不可能となった症例がカプセル群 1 例であった。

2. 患者背景

患者背景を Table 3 に示した。両投与群ともに、

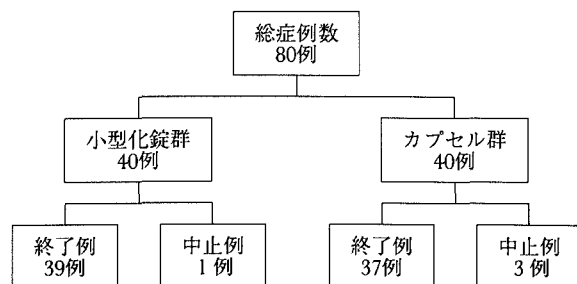


Fig. 3. Disposition of patients.

性別では男性が多く、病歴については大半が再発例であった。結石の成分については両投与群とも、シュウ酸カルシウムを含むものが多かった。なお、約 70% は結石の成分が不明であったが、これは採石を行っていなかったためである。ESWL 施行後、治験薬の服薬開始までの平均期間は、小型化錠群で 26.2 日、カプセル群で 23.5 日であり、この期間に排石促進剤を使用した症例はなかった。

それぞれの項目について、両投与群間における背景因子の偏りについて検討した結果、ESWL (治療回数) においてのみ、偏りが認められた (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.1289$)。

3. 有効性

1) 主要評価項目

排石効果 (総合評価) の集計結果を Table 4 に示した。有効率は、両投与群ともに 70.0% (28/40 例) であり、95% 信頼区間は 55.8~84.2% であった。また、完全排石率は、小型化錠群では 35.0% (14/40 例)、カプセル群では 42.5% (17/40 例) であった。

2) 副次評価項目

(1) 腹部超音波断層法による排石効果

治験薬投与 4, 8, 12 週後 (それぞれ中止時検査を含む) における腹部超音波断層法による「排石効果」の集計結果を Fig. 4 に示した。有効率は経時的に上昇し、投与 4 週では小型化錠群で 50.0% (20/40 例)、カプセル群で 40.0% (16/40 例)、8 週では小型化錠群で 65.0% (26/40 例)、カプセル群で 57.5% (23/40 例)、12 週では両投与群ともに 70.0% (28/40 例) であった。

(2) KUB による排石効果

治験薬投与終了または中止時における KUB による排石効果の集計結果を Table 5 に示した。有効率は両投与群ともに 82.5% (33/40 例) であった。なお、完全排石率も両投与群ともに 82.5% (33/40 例) であった。

4. 副作用

副作用一覧を Table 6 に示した。小型化錠群で 10.0% (4/40 例) に、カプセル群で 5.0% (2/40 例) に副作用が認められた。その内訳は、小型化錠群で「下痢」が 2 例、「口渇」が 1 例、「肝機能異常 (AST, ALT, Al-P, LDH, γ -GTP の上昇)」が 1 例であり (Table 7)、カプセル群で「下痢」が 2 例であった。発現率において両投与群間に有意な差はみられなかった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.6752$)。また、発現頻度、程度ともに臨床的に大きな問題となるものではなく、いずれも無処置あるいは投与中止により消失または軽快した。

5. 服薬アンケート

服薬に関するアンケートの集計結果を Fig. 5 に示

Table 3. Demographic and other baseline characteristics

投与群		小型化錠群	カプセル群	検 定
症例数		40	40	
性 別	男	27	32	1) $p=0.2039$
	女	13	8	
年 齢	20-29歳	0	1	2) $p=0.9336$
	30-39歳	3	5	
	40-49歳	10	9	3) $p=0.5990$
	50-59歳	16	14	
	60-69歳	8	9	4) $p=0.6177$
	70歳-	3	2	
	Mean±SD (歳)	54.2±10.1	53.0±11.3	
体 重	Min-Max	33-74	28-74	2) $p=0.2780$
	50 kg 未満	3	2	
	50-60 kg 未満	12	10	3) $p=0.8122$
	60-70 kg 未満	9	17	
	70 kg 以上	16	11	4) $p=0.4535$
	Mean±SD (kg)	65.20±11.93	63.43±8.88	
	Min-Max	48.00-108.00	42.50-84.00	
病 歴	初 発	8	4	1) $p=0.2104$
	再 発	32	36	
結石の評価 (左・右)	左 腎	24	23	1) $p=0.8203$
	右 腎	16	17	
結石の評価* (結石数)	1 個	15	13	1) $p=0.6392$
	2 個以上	25	27	
結石の評価* (大きさ)	≤4 mm	5	8	2) $p=0.7783$
	4 mm<≤10 mm	28	27	
	10 mm<≤20 mm	6	5	
	20 mm<≤30 mm	1	0	
結石の評価 (成分)	シュウ酸カルシウム	7	9	2) $p=0.3914$
	シュウ酸カルシウム+リン酸カルシウム	5	2	
	尿酸結石	0	2	
	不 明	28	27	
ESWL 最終施行から 投与開始までの期間	≤2 週	8	13	1) $p=0.4257$
	2 週<≤4 週	20	16	
	4 週<≤6 週	5	7	3) $p=0.3039$
	6 週<	7	4	
	Mean±SD (日)	26.2±15.0	23.5±13.7	4) $p=0.3999$
ESWL 使用機種	Min-Max	7-78	7-59	
	DoLi (U/50, D)	1	2	2) $p=0.4760$
	Edap LT-10	32	35	
	2 機種併用	7	3	
ESWL 治療回数	1 回	16	21	1) $p=0.2224$
	2 回	9	11	
	3 回≤	15	8	3) $p=0.1289$
	Mean±SD (回)	2.7±2.2	2.3±2.2	
残石部位	Min-Max	1-11	1-10	4) $p=0.3321$
	R2	40	40	

1) χ^2 検定, 2) Fisher の直接確率計算法, 3) Wilcoxon 順位和検定, 4) 対応のない検定, * ESWL 施行前.

した。「薬を大きいと感じた」患者は、小型化錠群で 15.0% (6/40例), カプセル群で 75.0% (30/40例) で

あった (χ^2 検定: $p<0.001$)。また、「薬を飲みにくいと感じた」患者は小型化錠群で 2.5% (1/40例), カ

Table 4. Drug efficacy on renal stone disease (ultrasonography and KUB)

投与群	完全排石	減少	不変	悪化	判定不能	計	有効率95%信頼区間 「減少」以上	有効率の差 95%信頼区間
小型化錠群	14 (35.0%)	14 (70.0%)	10 (95.0%)	2 (100%)	0	40	70.0% (28/40) 55.8-84.2%	0% -20.1-20.1%
カプセル群	17 (42.5%)	11 (70.0%)	12 (100%)	0 (100%)	0	40	70.0% (28/40) 55.8-84.2%	

(): 累積%

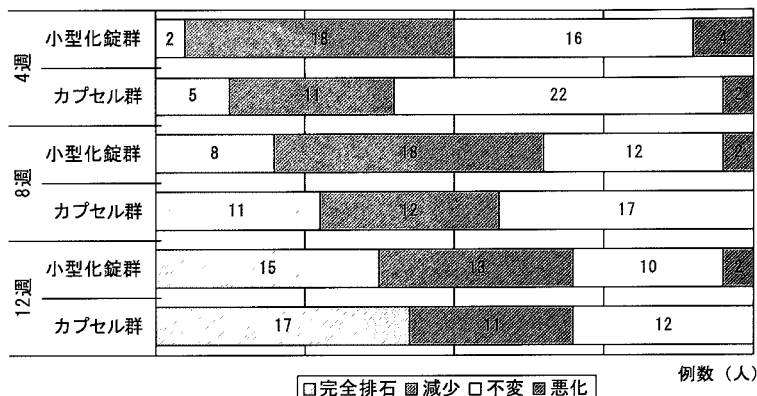


Fig. 4. Time-course of drug efficacy on renal stone disease (ultrasonography).

Table 5. Drug efficacy on renal stone disease (KUB)

投与群	完全排石	減少	不変	悪化	判定不能	計	有効率95%信頼区間 「減少」以上	有効率の差 95%信頼区間
小型化錠群	33 (82.5%)	0 (82.5%)	1 (85.0%)	0 (85.0%)	6	40	82.5% (33/40) 70.7-94.3%	0.0% -16.7-16.7%
カプセル群	33 (82.5%)	0 (82.5%)	1 (85.0%)	0 (85.0%)	6	40	82.5% (33/40) 70.7-94.3%	

(): 累積%

Table 6. Adverse reactions

投与群	小型化錠群	カプセル群
評価症例数	40	40
発現例数	4	2
発現率	10.0%	5.0%
Fisher の直接確率計算法	p=0.6752	
発現件数	8	2
下痢	2	2
症 口渇	1	
状 AST (GOT) ↑	1*	
ALT (GPT) ↑	1*	
Al-P ↑	1*	
名 LDH ↑	1*	
γ-GTP ↑	1*	

*は、同一症例に発現

プセル群で57.5% (23/40例) であった (χ^2 検定: $p < 0.001$).

考 察

近年の上部尿路結石症に対する治療の第一選択として、ESWL が認められており、尿路結石治療に革命

Table 7. Change of abnormal laboratory data

項目名	開始時	終了時	追 跡 調査 1	追 跡 調査 2
AST (GOT) (IU/L)	36	103	75	38
ALT (GPT) (IU/L)	32	107	73	48
Al-P (IU/L)	423	469	434	—
LDH (IU/L)	208	265	244	198
γ-GTP (IU/L)	23	31	32	—

的な変化をもたらしたことは衆目の一致するところとなっている。ESWL 施行後は、破砕片のサイズが 4 mm 以下であれば、保存的治療による排石が期待される。しかしながら、必然的に細かい破砕片が腎内に残り得るため、微小残石片を核にして結石が再発する可能性がある⁸⁻¹⁰⁾。したがって、微小残石片の転帰を確実に診断し、排石促進を目的とした薬物治療や飲水運動などの日常生活指導など、保存的治療の併用により結石を完全に取り除くことが重要である。

薬物療法は、本病態下においては投与期間が一般的に長期に亘ることから、患者の服薬コンプライアンスの低下が懸念される。さらに、排石促進を目的とした

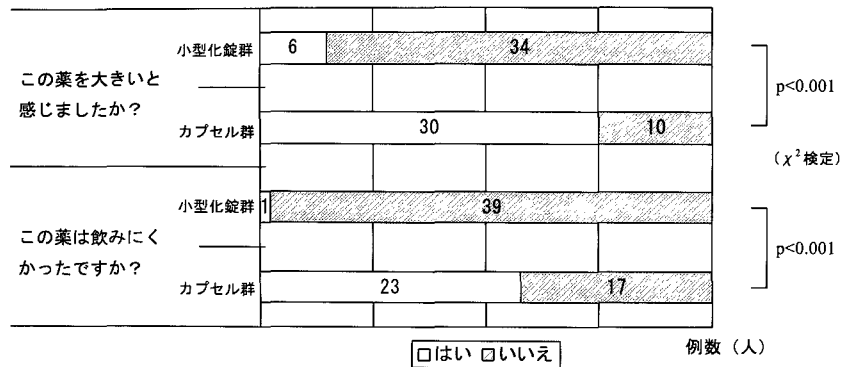


Fig. 5. Results of questionnaire survey

薬剤は種類も少なく, ESWL 後に排石促進を目的として用いた薬剤の研究報告も少ない. 排石促進剤として広く臨床に用いられているウロカルン®は, 比較的大きいために服用しづらいと感じる患者もいるため, より服用しやすい製剤が要望されてきた.

今回, われわれは, ウロカルン®の新製剤である小型化錠と従来製剤であるカプセルとの同等性を証明するため, 臨床試験を実施した. 通常, 製剤間の同等性の証明は, 両製剤のバイオアベイラビリティを比較検討する生物学的同等性試験によって行われる. しかし, ウロカルン®はエキス製剤であり, エキス中の有効成分を特定して定量的に比較することは困難である. そこで, 腎結石症患者を対象として臨床試験を実施し, 排石効果を比較することにより, 両製剤間の同等性を検討することとした.

対象患者は, 上部尿路結石症患者のうち腎結石症患者とした. 腎結石は破碎しやすいが残石率が高く, 逆に, 尿管結石は破碎しづらいが一旦破碎されると残石率は低い^{11,12)} したがって, 排石促進剤の薬効評価を行う上では, 腎結石に限定することが妥当であると考え, 観察期終了時において, 腹部超音波断層法により最大の残石の長径が 4 mm 以下であることが確認でき, 薬物治療が必要であると判断された腎結石症患者を対象とした.

腎結石の診断方法としては, 尿路結石症診療ガイドライン¹¹⁾によって推奨されている KUB, 腹部超音波断層法を用いた. KUB は, より広く一般に用いられており, 腎結石に関する報告の大多数でも採用されている. しかし, KUB では, 尿酸結石やシスチン結石などの X 線透過性結石や, 小さな結石, 骨や石灰化した組織と重なった結石については確認できないことも多い^{12,13)} 一方, 腹部超音波断層法は, KUB よりも検出感度が高く, 結石の大きさや位置関係の診断の他, 水腎症の程度や他病変の合併などの診断が行えるため, 計画的な治療を行う上で有用である. したがって, 排石促進剤の薬効評価を厳密に実施するには, 腹部超音波断層法が妥当と判断した. ただし, 症例に

よっては, 体型により腎そのものが描出できないことがある¹²⁾ ため, また, 従来報告されている KUB による評価とも比較検討するため, 参考までに KUB も実施して総合的に評価を行うこととした.

総症例数は両投与群 40 症例で, 計 80 症例であり, 全症例を解析対象とした. 患者背景因子については, ESWL 治療回数についてのみ偏りが認められた (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.1289$). しかし, ESWL 治療回数と関連があると考えられる ESWL 施行前の結石の数や大きさには, 偏りが認められなかったことと今回の対象患者すべてにおいて, 治験薬投与前の結石長径が 4 mm 以下であることから, ESWL 治療回数の偏りが排石効果へ与える影響はほとんどないと考えられる. なお, 有効率を層別解析した結果, 治療回数間の有効率に大きな差は認められず, 主要評価の結果と大きく異なるものではなかった. したがって, 今回認められた背景因子の偏りについては同等性の評価に影響を与えるものではなく, 両投与群間において治験成績を比較検討することは妥当であると考えられた.

主要評価項目である排石効果 (総合評価) の有効率は, 両投与群ともに 70.0% (28/40 例) であった. また, 完全排石率は, 小型化錠群で 35.0% (14/40 例) であり, カプセル群で 42.5% (17/40 例) であった. 副次評価項目である腹部超音波断層法による排石効果 (12 週) の有効率は, 両投与群とも 70.0% であった. KUB による排石効果の有効率は, 両投与群とも 82.5% (33/40 例) であった. 腎結石における ESWL 後の 3 カ月後の完全排石率は, 使用機種や破碎後の保存的療法の実施の有無, 医師の技術などにより成績が違ってくるが, 主に KUB により評価された成績では, 55~85% 程度と報告されており^{14~19)} 今回得られた成績は, それらの報告と比較しても良好であり, 排石促進を目的としたウロカルンによる薬物治療は, 十分に満足できるものと思われる.

なお, 腎結石の検出について, KUB による完全排石率は, 両投与群ともに 82.5% であった. これに対し

て、総合評価で完全排石と判定された症例は、小型化錠群で35.0%、カプセル群で42.5%であった。このように乖離が認められた理由は、KUBにおいては残石が認められなかった症例でも、腹部超音波断層法においては残石が、多数みられたためであり、微小な結石の判定には、やはり KUB 単独ではなく腹部超音波断層法などの併用が望ましいと考えられた。

一方、発現した副作用は、小型化錠群で「下痢」が2例、「口渇」が1例、「肝機能異常 (AST, ALT, Al-P, LDH, γ -GTP の上昇)」が1例であり、カプセル群で「下痢」が2例であったが、発現率において両投与群間に有意な差はみられなかった (Fisher の直接確率計算法: $p=0.6752$)。また、発現頻度、程度ともに臨床的に大きな問題となるものではなく、いずれも無処置あるいは投与中止により消失または軽快した。

薬剤の服用のしやすさに関する調査結果では、「薬を大きいと感じた」患者は、小型化錠群で15.0% (6/40例)、カプセル群で75.0% (30/40例)であった。また、「薬を飲みにくいと感じた」患者は、小型化錠群で2.5% (1/40例)、カプセル群で57.5% (23/40例)であった。どちらの質問においても有意な差がみられ、小型化錠は、カプセルと比較して、小さく服用しやすいと感じられることが確認された。

以上の通り、有効性に関しては、両投与群の主要評価項目における有効率は等しく、両製剤間における排石効果を指標とした同等性が確認された。また、参考までに解析した完全排石率および副次評価項目である腹部超音波断層法ならびに KUB による排石効果についても同等性を支持するものであった。加えて安全性に関しても、両製剤間に大きな差はなく、特に問題となる副作用も認められなかった。

これらのことより、新製剤である小型化錠は、従来製剤のウロカルン®と同等の排石促進効果を有し、さらに、患者の服薬コンプライアンスの改善により治療効果の向上を図ることが出来る薬剤であると結論づけた。

結 語

ウロカルン®の新製剤 (小型化錠) と従来製剤 (カプセル) との同等性を評価する目的で、腎結石症の患者を対象に臨床効果を指標とする同等性試験を実施し、次の結果を得た。

1) 総症例数80例 (小型化錠群40例、カプセル群40例) のすべてが有効性、安全性の評価対象となった。

2) 主要評価項目である治験終了もしくは中止時の「排石効果 (総合評価)」の有効率は、両投与群ともに70% (28/40例)であり、両製剤は同等の臨床効果を示した。

3) 副作用発現症例は、小型化錠群で「下痢」が2例、「口渇」が1例、「肝機能異常 (AST, ALT, Al-P, LDH, γ -GTP の上昇)」が1例に認められた。カプセル群では、「下痢」が2例に認められた。発現率において両投与群間に有意な差はみられず、発現頻度、程度ともに臨床的に大きな問題となるものではなかった。また、いずれも無処置あるいは投与中止により消失または軽快した。

薬剤の服用のしやすさに関するアンケート調査結果では、質問「この薬を大きいと感じましたか？」について、「はい」と答えた割合は、小型化錠群で15.0% (6/40例)、カプセル群で75.0% (30/40例)であった。また、質問「この薬は飲みにくかったですか？」について、「はい」と答えた割合は、小型化錠群で2.5% (1/40例)、カプセル群で57.5% (23/40例)であった。

以上より、新製剤 (小型化錠) は、従来製剤のウロカルン® (カプセル) に対して臨床的に同等の排石効果を有し、両製剤間の同等性が確認された。安全性に関しても、両製剤ともに、臨床的に大きな問題となる副作用も認められなかった。また、アンケート調査結果から、小型化錠群がカプセル群に比して、小さく服用しやすいと感じられることが示唆された。これにより、患者の服薬コンプライアンスが改善され、治療効果のさらなる向上が期待される。

文 献

- 1) 幸田嘉文：うらじろがし (*Quercus stenophylla* Makino) 成分の尿路結石溶解及至形成抑制作用にかんする実験的研究。四国医誌 **16** : 287-300, 1960
- 2) 梶本義衛, 倉本昌明, 木村 彰, ほか：うらじろがし (*Quercus stenophylla* Makino) エキスの実験的尿路結石形成抑制作用に関する報告。第21回日本薬学会発表, 1965
- 3) 小国正夫：うらじろがし (*Quercus stenophylla* Makino) の薬理学的研究。四国医誌 **14** : 602-607, 1959
- 4) 石神囊次, 大島秀夫, 斉藤 博：上部尿路結石にたいする UROCALUN の治療効果。皮膚と泌尿 **29** : 858-861, 1967
- 5) 大隅義継, 辻 孝範, 藤原元始：ウラジロガシ (*Quercus stenophylla* M.) およびクミスクチン (*Orthasiphon stamineus* Benth.) 葉水浸 Extract の消炎作用。現代の臨床 **1** : 598-605, 1967
- 6) 加藤篤二, 岡 直友, 多田 茂, ほか：Urocalun の上部尿路結石に対する排石効果の検討 (二重盲検法による同時対照実験)。泌尿紀要 **15** : 460-470, 1969
- 7) 園田孝夫：Endourology, ESWL による結石治療の評価基準。日泌尿会誌 **80** : 505-506, 1989
- 8) Streem SB, Yost A and Mascha E: Clinical implications of clinically insignificant store

- fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* **155**: 1186-1190, 1996
- 9) Carr LK, D'A Honey J, Jewett MA, et al.: New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* **155**: 1565-1567, 1996
- 10) 田代和也, 岩室紳也, 中条 洋, ほか: ESWL後の再発の検討. *日泌尿会誌* **88**: 434-438, 1997
- 11) 日本泌尿器科学会, 日本 Endourology ESWL学会, 日本尿路結石症学会編: 尿路結石症診療ガイドライン. 第1版, pp 27-30, 金原出版株式会社, 東京, 2002
- 12) 東 義人: 泌尿器科ナース トレーニング—主な疾患の病態と治療のポイント— 尿路結石症—. *Urol Nurs* **3**: 28-33, 79, 1998
- 13) 安井孝周, 伊藤恭典, 郡 健二郎: 尿路結石のマネジメント—尿路結石の診断・治療・予防法について—. *Medicina* **38**: 1892-1894, 2001
- 14) 小林加直, 甲田俊太郎, 白根 猛, ほか: Dornier Lithotripter D による上部尿路結石の治療成績. *西日泌尿* **65**: 97-100, 2003
- 15) 牛田 博, 前川正信, 前川信也, ほか: 圧電式体外衝撃波結石破碎装置による上部尿路結石の治療成績. *泌尿紀要* **47**: 709-713, 2001
- 16) 海野智之, 大平智昭, 高山達也, ほか: Philips Lithodiagnost M による上部尿路結石の治療経験. *泌尿紀要* **44**: 1-5, 1998
- 17) 林 睦雄, 安本博晃, 奥谷卓也, ほか: 上部尿路結石症に対する ESWL (EDAP LT-02) 1,500例の治療成績. *西日泌尿* **60**: 14-18, 1998
- 18) 松田 淳, 別所偉光, 上水流雅人, ほか: Siemens Lithostar 2® による上部尿路結石の治療経験. *泌尿紀要* **43**: 467-470, 1997
- 19) 滝内秀和, 桑江秀樹, 丸山琢雄, ほか: 圧電式破碎装置による無麻酔体外衝撃波結石破碎術の治療経験. *日泌尿会誌* **85**: 1756-1762, 1994
- (Received on August 23, 2004)
(Accepted on November 22, 2004)